

NAXOSPHARMA

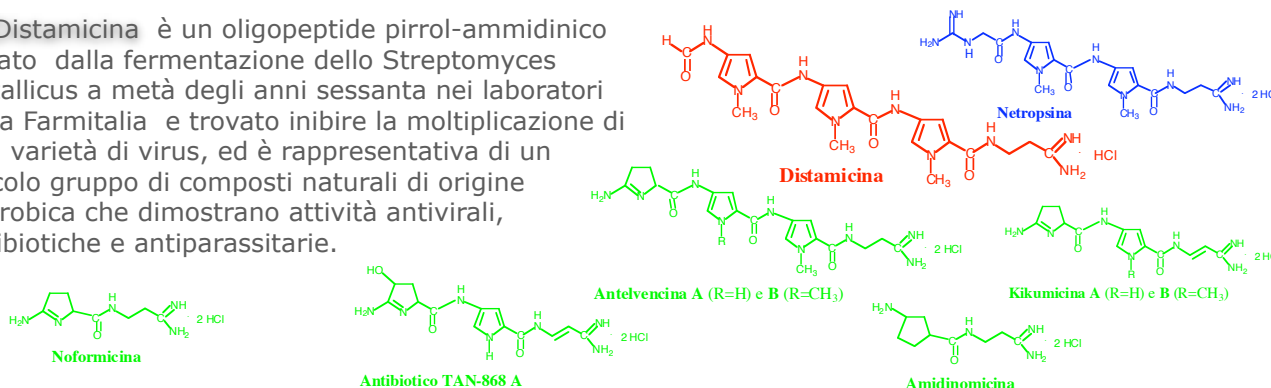
discovery chemistry & biotech



La Distamicina

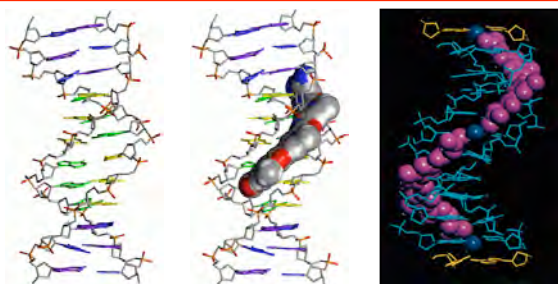
Ricuperando un patrimonio scientifico prematuramente abbandonato e rivisitandolo alla luce di nuove conoscenze e nuove idee, siamo impegnati a valorizzare un made in Italy dimenticato.

La Distamicina è un oligopeptide pirrol-ammidinico isolato dalla fermentazione dello *Streptomyces distallicus* a metà degli anni sessanta nei laboratori della Farmitalia e trovato inibire la moltiplicazione di una varietà di virus, ed è rappresentativa di un piccolo gruppo di composti naturali di origine microbica che dimostrano attività antivirali, antibiotiche e antiparassitarie.



Dati sperimentali hanno dimostrato che distamicina e netropsina, ad esempio, sono in grado di formare complessi reversibili nel solco minore del DNA con un alto grado di selettività nei confronti di sequenze ricche di basi AT, un tipo di fenomeno biochimico diretto ad interferire con il legame delle proteine col DNA e bloccare l'attivazione genica.

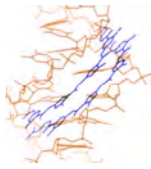
Se tali interazioni, che inducono un cambiamento conformazionale nella struttura del DNA e quindi interferiscono con le interazioni DNA-proteine, avvengono in zone genomiche preposte ad attività funzionali, come la replicazione del DNA e/o la trascrizione di geni cellulari o virali, il legame al DNA della distamicina e analoghi è alla base degli effetti citotossici e antivirali esibiti da questi oligopeptidi.



La distamicina fu registrata come farmaco negli anni settanta da Farmitalia con il nome di Herperal® in formulazione topica contro le eruzioni da herpes, varicella e contro cheratoconguntiviti virali quando ancora il suo meccanismo d'azione non era noto e ben poche delle conoscenze acquisite recentemente dalla biologia molecolare erano disponibili. La specialità non fu mai immessa sul mercato e fu abbandonata.

Nonostante le proprietà interessanti, la tossicità della distamicina somministrata per via sistemica ne ha scoraggiato l'uso terapeutico, disincentivando in parte anche la ricerca di derivati più trattabili. Coniugati molecolari tra distamicina (o analoghi) e mostarde azotate o altri gruppi alchilanti citotossici sono stati tuttavia ideati (inizialmente in Farmitalia) e sono in sviluppo clinico come antitumorali (Tallimustina e Brostallicina).

NAXOSPHARMA ha individuato e risolto alcuni determinanti strutturali molecolari preposti, da un lato, alla tossicità e, dall'altro, alla bioattività di questa classe chimica, giungendo a diversi nuovi analoghi sintetici che mostrano limitata, se non nulla, citotossicità in vitro su cellule di mammifero, esibendo nel contempo bioattività specificatamente migliori e/o diversificate rispetto al capostipite distamicina.



NAXOSPHERMA

discovery chemistry & biotech



Antimalarici

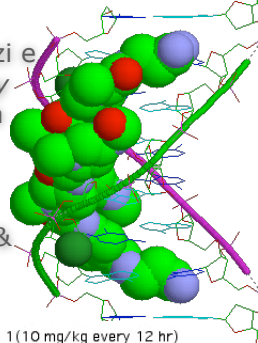
Innovazione e etica: ricerca mirata a fornire un contributo alla lotta contro la piaga mondiale rappresentata dalla malaria

La malaria, trasmessa dalla zanzara anofele, è causata da parassiti protozoi del genere Plasmodium, tra i quali il *P. falciparum* è il responsabile della forma mortale. La malaria è endemica o epidemica nelle zone tropicali e persino temperate. Oltre il 40% della popolazione mondiale vive in zone a rischio: l'OMS riporta che 300-500 milioni di persone sono afflitte dall'infezione, con 1-3 milioni di morti all'anno, soprattutto bambini. Anche se la malaria non è più presente in Europa, il numero di casi diagnosticati è in aumento, come conseguenza dei viaggi frequenti e dell'immigrazione.

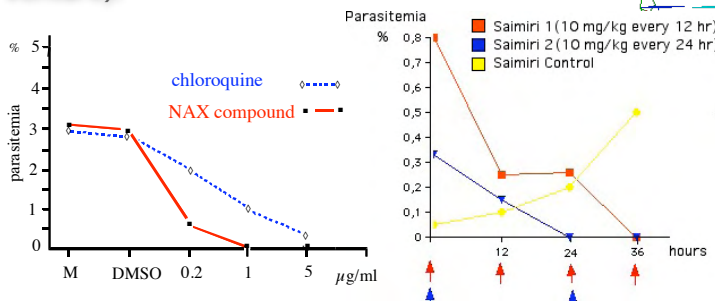


Dopo il chinino, la cloroquina è stato il farmaco di elezione per la chemioterapia antimalarica, in virtù della sua efficacia e limitata tossicità. In seguito alla rapida diffusione fin dal 1960 della malaria resistente alla cloroquina nella maggior parte delle aree tropicali, la chemioterapia antimalarica ha dovuto affidarsi all'uso di farmaci comparativamente meno efficaci e più tossici, limitando il controllo efficace della malattia. La maggioranza dei farmaci attualmente in sviluppo sono associazioni con artemisina e miglioramenti su composti esistenti come antifolati e chinoline. Anche se queste classi sono ritenute fornire nuovi farmaci nel breve periodo, si può arguire che hanno una innovazione limitata e non offriranno una soluzione totale del problema della malaria.

Il bisogno di innovazione richiede più sforzi e investimenti nella ricerca di *drug discovery* per identificare nuove classi di composti la cui struttura e meccanismo di azione differiscano sostanzialmente da quelli dei farmaci correntemente in uso (S. Nwaka, "Prospective Antimalarial Drug Discovery & Development", Medicines for Malaria Venture).



Basandosi sull'osservazione che il genoma del *P. falciparum* è arricchito di lunghi tratti di basi AT rispetto al genoma dei mammiferi, incluso l'uomo, noi riteniamo che un vantaggio comparativo rispetto agli approcci e prodotti del corrente stato dell'arte possa essere quello di focalizzarsi sul genoma del parassita quale bersaglio terapeutico razionale.



Sulla base delle proprietà di complessazione del DNA selettive per sequenze AT da parte della distamicina, nuovi composti derivati potrebbero apparire quindi essere sostanzialmente più tossici per le cellule del parassita piuttosto che per le cellule umane, una volta che i problemi di tossicità generale relativi alla distamicina sono stati risolti.

I grafici riportano, rispettivamente, l'attività *in vitro* su un ceppo resistente di *P. falciparum* di un composto NAX *vis-a-vis* con la cloroquina dopo 4 ore di esposizione, e l'efficacia del composto NAX in due protocolli di trattamento di primati Saimiri infettati col medesimo ceppo.

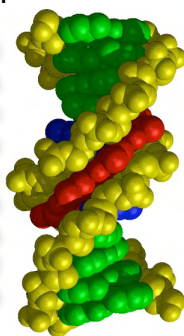
La struttura chimica e il probabile meccanismo d'azione della distamicina e derivati, autenticamente nuovi rispetto a quelli dei farmaci attuali, possono dare nuovi stimoli alla questione della diversità chimica, che è chiaramente assente nell'area, e offrire nuove prospettive per controllare la diffusione della forma resistente della malaria.

Antiparassitari veterinari

Sviluppare una strategia innovativa per combattere le parassitosi del tratto gastrointestinale degli animali da reddito e da produzione

Tale strategia si rivolge al genoma del parassita quale bersaglio terapeutico specifico per principi attivi relati alla Distamicina, che potrebbero offrire nuove prospettive per superare gli svantaggi dei chemioterapici antiparassitari attualmente in uso (efficacia limitata, tossicità per l'animale, sviluppo di resistenza). L'intervento terapeutico sull'espressione genica dei parassiti è considerato una promettente area di indagine dall'OMS (WHO TDR Publication, Drugs against parasitic diseases: R&D methodologies and issues - Discoveries and drug development).

Evidenze sperimentali e continui lavori di determinazione di sequenze genomiche indicano che molti parassiti patogeni hanno un contenuto di basi AT nel loro DNA superiore a quello del DNA degli animali superiori (per es. mammiferi), suggerendo che il loro genoma può essere considerato un bersaglio selettivo da parte di principi attivi strutturalmente derivati dalla Distamicina, in virtù della elevata affinità di questi a legarsi a sequenze ricche di basi AT.



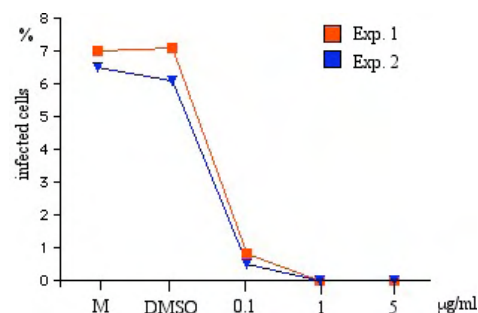
Le infezioni da parassiti hanno assunto negli ultimi anni caratteri di gravità in zootecnia, divenendo patologie emergenti a seguito delle nuove tecniche di intensificazione delle produzioni animali, del management aziendale e delle spinte al miglioramento genetico. In queste condizioni, la natura opportunistica tipica dei parassiti riesce ad espandere il proprio potenziale patogeno, arrivando a determinare in alcuni allevamenti prevalenze di infestazione molto elevate. Gli animali affetti da parassitosi risultano fortemente debilitati e, nel caso degli animali da produzione o da reddito, ne consegue una diminuzione della quantità e qualità dei prodotti (carne, latte, lana e loro derivati) con conseguenti significative perdite economiche per gli allevatori, per i produttori ed eventuali implicazioni sanitarie per i consumatori.

In questo contesto, le endoparassitosi e, in particolare, quelle sostenute dai protozoi parassiti enteropatogeni, sono oggetto di maggiore interesse nella pratica e ricerca medica veterinaria sia per le caratteristiche di infettività, morbilità e mortalità nei diversi ospiti, sia per la vasta diffusione e capacità di sostenere gravi infezioni di carattere zoonosico che possono determinare la morte nei soggetti umani immunocompromessi. Tra i parassiti gastrointestinali, i protozoi presentano i maggiori problemi e i più diffusi e prevalenti comprendono i coccidi (*Cryptosporidium* spp., *Eimeria* spp., *Isospora* spp.).

A tutt'oggi, non esiste una chemioprophilassi affidabile per le infezioni da parassiti gastrointestinali e limitate sono le opzioni di trattamento delle malattie da questi causate. Ciò è particolarmente vero per le coccidiosi, altamente prevalenti e diffuse. Farmaci in uso quali, ad esempio, la pentamidina e il berenil furono introdotti nella pratica medica rispettivamente nel 1937 e nel 1955.

Il grafico riporta l'attività *in vitro* di un composto NAX su colture di cellule CaCo2 inoculate con uova di *Cryptosporidium parvum*.

Il medesimo composto, somministrato giornalmente disciolto nell'acqua da bere a topi infetti, ha eliminato completamente tutti i parassiti entro 2 settimane, lasciando gli animali privi di parassiti sino a 4 settimane dopo la cessazione del trattamento.



Con la crescita della popolazione mondiale e la conseguente domanda di proteine di elevata qualità, il valore degli animali da reddito e allevamento è destinato ad aumentare nel prossimo futuro. Dovrebbe esserci un maggior riconoscimento dell'importanza delle parassitosi animali e diverse sono le ragioni per sostenere e potenziare la ricerca in parassitologia veterinaria, quali: il bisogno di mantenere o migliorare il benessere degli animali; l'importanza economica dei parassiti in termini di costi della malattia; la perdita crescente di farmaci antiparassitari efficaci a causa dello sviluppo di resistenze; e l'esistenza di trasmissione di alcuni di questi patogeni dall'animale all'uomo (zoonosi).

I Brevetti

POLI-AMMINOPIRROLCARBOSSAMMIDI PER USO NELLA PROFILASSI E TRATTAMENTO DELLE ENDOPARASSITOSI ANIMALI E LORO COMPOSIZIONI CON CICLODESTRINE

Domanda Italiana: [MI2003A 001015](#)

Data del primo deposito: [20/05/2003](#)

Brevetto Europeo: [EP1628659 B1](#)

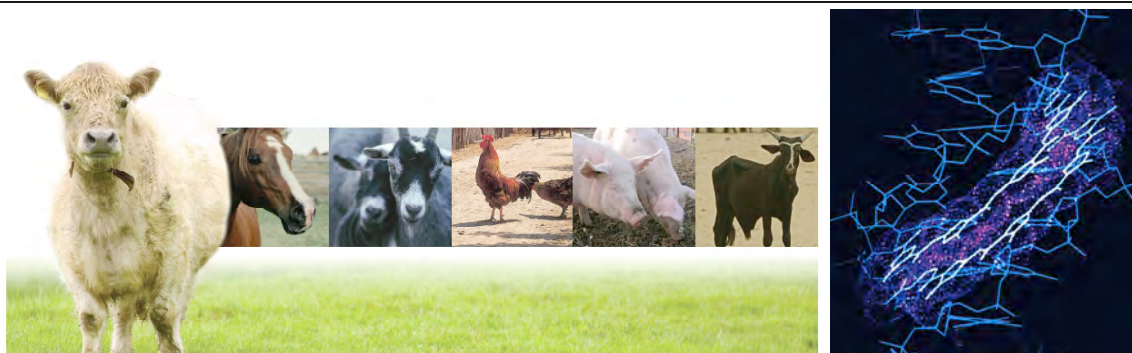
Inventore: [Paolo Lombardi](#)

Titolare: [NAXOSPHARMA srl](#)

Esteso in Europa, USA ([US2006069033 A1](#)), Australia ([AU2004241718 A1](#)) e N. Zelanda

L'invenzione

Uso di composto analogo della distamicina in combinazione con ciclodestrine nella formulazione di una composizione farmaceutica veterinaria con attività contro le endoparassitosi negli animali. I composti dell'invenzione esibiscono attività antiparassitarie in vitro e in vivo nei confronti dei parassiti localizzati nel tratto gastrointestinale, enteropatogeni causanti il maggiore impatto sui livelli di produttività e redditività degli allevamenti e delle imprese zootecniche.



Le Applicazioni

I composti dell'invenzione esibiscono un notevole vantaggio applicativo rispetto a molti dei farmaci attualmente in uso in quanto possono venire somministrati disciolti nell'acqua da bere. Inoltre, non essendo assorbiti nel tratto gastrointestinale dopo somministrazione per via orale, non si diffondono né vengono metabolizzati nei tessuti dell'animale, e non si ritrovano nei suoi prodotti per uso umano (carni, latte, ecc.).

Il Mercato

A livello mondiale le perdite inflitte agli allevatori e ai produttori dalle infezioni parassitarie ammontano a diversi miliardi di euro ogni anno. Le principali armi disponibili per la lotta contro i parassiti sono i farmaci chemioterapici che uccidono i parassiti o ne prevengono lo sviluppo nelle forme adulte. La richiesta per questi prodotti antiparassitari sostiene un mercato globale dominato da poco più di 10 aziende che vale quasi 5 miliardi di euro/anno, rendendolo il settore di maggior valore tra quelli costituenti il mercato dei prodotti per la salute degli animali.

I Brevetti

PROCESSO PER LA SINTESI DELLA DISTAMICINA E ANALOGHI POLI-(4-AMMINO(1-METILPIRROLO)-2-CARBOSSAMMIDI

Domanda Italiana: [MI2003A 001111](#)

Data del primo deposito: [03/06/2003](#)

Brevetto Europeo: [EP1641753 B1](#)

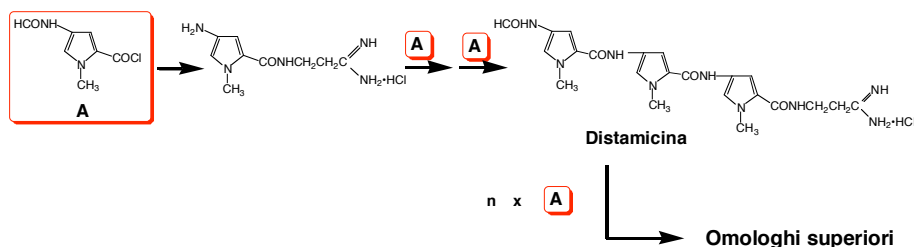
Inventore: [Paolo Lombardi](#)

Titolare: [NAXOSPHARMA srl](#)

Esteso in Europa , USA (US7449547B2)

L'invenzione

E' descritto un processo di sintesi totale della distamicina e di suoi omologhi superiori poli-(4-ammino-1-metilpirrolo)-2-carbossamidici, agile e scalabile, basato sulla copulazione iterativa di 1-metil-4-formilammino-2-pirrolcarbonil cloruro **A**, un prodotto precedentemente non descritto e quindi esso stesso oggetto di novità, quale intermedio sia per tecnologie sintetiche in soluzione che su supporti solidi

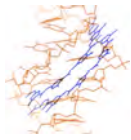


Le Applicazioni

Il metodo permette di ovviare agli inconvenienti inerenti alle sintesi totali della distamicina note nell'arte, risultate poco competitive sotto il profilo dell'economia di processo e degli investimenti rispetto alla sintesi biotecnologica per via fermentativa. Rende altresì accessibile, oltre alla distamicina, soprattutto una varietà di suoi omologhi superiori e derivati, utili intermedi per diversi principi attivi attualmente in sviluppo.

Il Mercato

Attualmente è percepibile un rinnovato interesse per composti derivati della distamicina, quali farmaci antitumorali (Tallimustina e Brostacillina, fase clinica), e nuovi antibiotici e agenti per terapie geniche, come dimostra anche la recente comparsa sullo scenario internazionale di biotech company (Genesoft, Genelabs, Spirogen, Azee) che, al pari di Naxospharma, considerano la distamicina quale lead compound per nuovi derivati diretti ad applicazioni terapeutiche innovative. L'interesse nella distamicina come materiale di partenza per la sintesi dei derivati sta già generando una richiesta di mercato, ma scarse sono sempre state le fonti produttive.



NAXOSPHARMA

discovery chemistry & biotech



I Brevetti

METHOD AND INTERMEDIATES FOR PREPARING 2-ALKOXY AND 2-ARYLOXY ESTROGEN COMPOUNDS

Domanda USA: [US12/285,901](#)

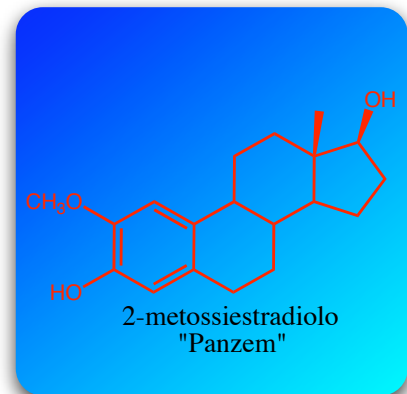
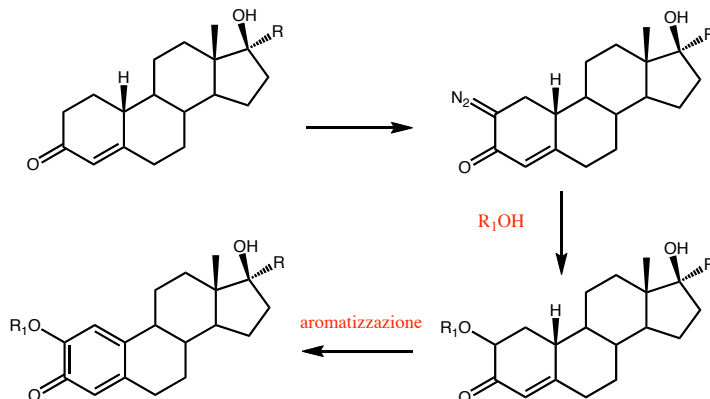
Data del primo deposito: [16/10/2008](#)

Inventori: [Paolo Lombardi](#)
[Franco Buzzetti](#)

Titolare: [NAXOSPHARMA srl](#)

L'invenzione

E' descritto un metodo per preparare composti 2-alcossi e 2-ariossi estrogeni partendo da 19-norsteroidi e implicante l'uso di metodologie chimiche che vengono per la prima volta applicate nel campo degli steroidi. Gli intermedi del processo sintetico risultano essi stessi oggetto di novità in quanto mai descritti precedentemente



Le Applicazioni

Nella letteratura scientifica e brevettuale, tutte le sintesi dei 2-alcossiestrogeni, e in particolare del 2-metossiestradiolo, utilizzano l'estradiolo come materia prima. Il presente processo, utilizzando diversa materia prima, agira alcuni problemi tecnologici dello stato dell'arte, è più versatile e permette l'accesso alla nuova classe dei 2-ariossiestrogeni. Inoltre, la reazione di aromatizzazione, che viene eseguita per via chimica o microbiologica, potrebbe realizzarsi efficacemente in vivo, conferendo agli intermedi del processo proprietà interessanti.

Il Mercato

Il 2-metossiestradiolo, un metabolita urinario fisiologico dell'estradiolo, è risultato essere un promettente agente anticancro. Con il nome di "Panzem", il prodotto è attualmente in sviluppo clinico avanzato per l'efficacia su vari tumori solidi da parte dell'azienda americana EntreMed, la quale ne detiene diversi brevetti per gli usi terapeutici (il prodotto, come composto di origine naturale, non è brevettabile per sé), oltre ad essersi assicurata i brevetti di terzi più rilevanti relativi ai processi di sintesi.